



УДК 616.12–008.331.1–085:577.125:575.113.2

**Abstract****Prystupa L.N.,****Moiseyenko I.O.\****Sumy State University,**2, Rymkogo-Korsakova st.,**Sumy, 40007, Ukraine***THE EFFECTIVENESS OF LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENT WITH HYPERTENSION ACCORDING THE C825T POLYMORPHISM OF B3-SUBUNIT G-PROTEIN**

High risk of cardiovascular diseases is associated with dyslipidemia. The most effective for lipid lowering are statins. Previous studies have indicated the association between individual sensitivity to statins and polymorphisms of candidate genes that are predictors of atherosclerosis, dyslipidemia and coronary heart disease, one of that is a gene of  $\beta 3$ -subunit of G-protein (GNB3).

The aim this research was to analyze the effectiveness of lipid-lowering therapy in patients with arterial hypertension (AH) according the C825T polymorphism of GNB3.

In the study participated 62 patients with diagnosis of AH with dyslipidemia. To determine the level of lipid metabolism was performed on biochemical analyzer. The C825T polymorphism GNB3 was determined by polymerase chain reaction and restriction digestion.

The study showed that after 4 weeks of atorvastatin observed decrease level of lipids, and after 12 weeks achieved target value of low density lipoprotein in hypertensive patients with dyslipidemia. Carriers C/T and T/T genotypes had lower starting effectiveness dose of atorvastatin compared with carriers C/C genotype. Hypertensive patients with dyslipidemia carrier T allele (C/T and T/T genotypes) require higher doses purpose of atorvastatin compared with C allele carriers. For patients with C/C genotype appointment starting dose of atorvastatin is effective.

**Keywords:** dyslipidemia, polymorphism, gene  $\beta 3$ -subunit of G-protein statins.

**Corresponding author:** \* [irina.olegovna85@gmail.com](mailto:irina.olegovna85@gmail.com)**Резюме****Пристапа Л.Н., Моїсєнко І.О.***Сумський державний**університет,**вул. Римського-Корсакова, 2,**Суми, 40007, Україна***ЕФЕКТИВНІСТЬ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД C825T ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА В3-СУБОДИНИЦІ G-ПРОТЕЇНУ**

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають чільне місце в структурі смертності України. Високий ризик розвитку ССЗ асоційований із дисліпідемією, а найбільш ефективним є агресивне зниження ліпідів, що досягається призначенням статинів. Фармакогенетичні дослідження статинів виявили, що варіабельність відповіді може бути пов'язана з генетично детермінованою модифікацією метаболізму, всмоктування, екскреції та зміни структури і функції рецепторів до препарату, що змінює фармакологічну відповідь. Виявлено асоціацію між індивідуальною чутливістю до статинів і поліморфізмом генів-кандидатів, які ідентифіковані як предиктори атеросклерозу, дисліпідемії та ішемічної хвороби серця, одним з яких є ген  $\beta 3$ -субодиниці G-протеїну (GNB3).

**Мета:** Дослідити ефективність гіполіпідемічної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) залежно від генотипу за С825Т поліморфізмом гена GNB3.

У дослідженні приймали участь 62 пацієнти із верифікованим діагнозом АГ у поєднанні з дисліпідемією. Визначення показників ліпідограми проводили на біохімічному аналізаторі з використанням стандартних наборів. Визначення С825Т поліморфізму гена GNB3 (rs5443) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів.

Через 4 тижні прийому аторвастатину спостерігається вірогідне зниження показників ліпідограми ( $p=0,001$ ), а через 12 тижнів досягнуто цільового значення холестерину ліпопротеїнів низької щільності у хворих на АГ з дисліпідемією. У носіїв С/Т та Т/Т генотипів ефективність стартової дози аторвастатину нижча порівняно із носіями С/С генотипу. Пацієнти з Т/Т генотипом потребують збільшення дози статинів у 2 та 4 рази порівняно із носіями С/С генотипу. Для пацієнтів із С/С генотипом є ефективним призначення стартової дози аторвастатину.

**Ключові слова:** дисліпідемія, поліморфізм, ген  $\beta 3$ -субодиниці G-протеїну, статини.

#### Резюме

**Пристапа Л.Н., Моїсєнко І.О.**

Сумський державний університет,  
ул. Римського-Корсакова, 2,  
Суми, 40007, Україна

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ С825Т ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА $\beta 3$ -СУБЪЕДИНИЦЫ G-ПРОТЕИНА

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее положение в структуре смертности Украины. Высокий риск развития ССЗ ассоциированный с дислипидемией, а наиболее эффективным является агрессивное снижение липидов, которое достигается назначением статинов. Фармакогенетические исследования статинов продемонстрировали, что вариабельность ответа может быть связана с генетически детерминированной модификацией метаболизма, всасывания, экскреции, изменения структуры и функции рецепторов к препарату, что приводит к изменению фармакологического ответа. Выявлено ассоциацию между индивидуальной чувствительностью к статинам и полиморфизмом генов-кандидатов, которые идентифицированы как предикторы атеросклероза, дислипидемии и ишемической болезни сердца, одним из которых является ген  $\beta 3$ -субъединицы G-протеина (GNB3).

**Цель:** Исследовать эффективность гиполлипидемической терапии у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от С825Т полиморфизма гена GNB3.

В исследовании принимали участие 62 пациента с верифицированным диагнозом АГ в сочетании с дислипидемией. Определение показателей липидограммы проводили на биохимическом анализаторе с помощью стандартных наборов. Определение С825Т полиморфизма гена GNB3 (rs5443) проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом рестрикционных фрагментов.

Через 4 недели приема аторвастатина наблюдается достоверное снижение показателей липидограммы ( $p = 0,001$ ), а через 12 недель достигнуто целевого значения холестерина липопротеинов низкой плотности у больных АГ с дислипидемией. У носителей С/Т и Т/Т

генотипов ефективність стартової дози аторвастатина нижче по порівнянню з носителями С/С генотипа. Пациенти з Т/Т генотипом нуждаются в увеличении дозы статинов в 2 и 4 раза по сравнению с носителями С/С генотипа. Для пациентов с С/С генотипом является эффективным назначение стартовой дозы аторвастатина.

**Ключевые слова:** дислипидемия, полиморфизм, ген  $\beta 3$ -субъединицы G-протеина, статины.

**Автор, відповідальний за листування:** \* irina.olegovna85@gmail.com

## Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають чільне місце в структурі смертності України і складають 65,2 %. Основою їх патогенезу є атеросклероз і атеротромбоз кровоносних судин, що зумовлюють у 67,5 % розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС). [1]. Основними детермінантами ризику розвитку атеросклерозу є високий вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) і низькі значення холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [2]. Високий ризик розвитку ССЗ асоційований із дисліпідемією, а найбільш ефективним є агресивне зниження ліпідів, що досягається призначенням статинів [3]. Статини значною мірою знижують показники загального холестерину (ХС) та ХС ЛПНЩ, а також – ССЗ і смертність при проведенні первинної та вторинної профілактики. У дослідженнях щодо зниження вмісту ліпідів використовують концентрацію ХС ЛПНЩ як індикатор відповіді на терапію, тому зниження даного показника залишається первинною метою при корекції дисліпідемій [1].

Попри використання доведеними чисельними дослідженнями методів лікування, показники ССЗ залишаються високими та є основною причиною смертності. Більше половини всіх пацієнтів не досягають цільових рівнів ліпідів [4], що пов'язано з індивідуальною чутливістю до статинів, яка, ймовірно, є генетично детермінованою [5].

Фармакогенетичні дослідження статинів виявили, що варіабельність відповіді може бути пов'язана з генетично детермінованою модифікацією метаболізму, всмоктування, екскреції та зміни структури і функції рецепторів до препарату. Низкою досліджень виявлено асоціацію між індивідуальною чутливістю до статинів і поліморфізмом генів-кандидатів, які ідентифіковані як предиктори атеросклерозу, дисліпідемії та ІХС: гени протеїну С, аполіпопротеїну Е, ліпопротеїнілази, ГМК-КOA-редуктази та  $\beta 3$ -субодиниці G-протеїну (GNB3) та ін. [6].

Результати дослідження вчених з Європи продемонстрували асоціацію Т алеля GNB3 гена з ефективністю лікування статинами хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) із дисліпідемією [7]. Проте окремі дослідження не довели асоціації С825Т поліморфізму GNB3 гена з індивідуальною відповіддю на терапію аторвастатином [6]. В Україні вивчення С825Т поліморфізму GNB3 гена та його вплив на ефективність терапії статинами не проводилось.

## Мета дослідження

Дослідити ефективність гіполіпідемічної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) залежно від генотипу за С825Т поліморфізмом гена GNB3.

## Матеріали і методи

У дослідженні приймали участь 62 пацієнти із верифікованим діагнозом АГ у поєднанні з дисліпідемією. Діагноз АГ ґрунтувався на критеріях ВООЗ (1999) та рекомендаціях Українського товариства кардіологів (2012).

Для визначення концентрації основних показників ліпідного обміну: ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ проводили забір крові після 12-ти годинного голодування з подальшим підрахунком на біохімічному аналізаторі. Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою А. М. Клімова:  $IA = (XC - XC_{ЛПВЩ}) / XC_{ЛПВЩ}$  (у нормі  $IA < 3,0$ ). Дисліпідемія діагностувалась при вмісті в сироватці крові ХС  $> 5,0$  ммоль/л, ХС ЛПНЩ  $> 3,0$  ммоль/л, ТГ  $> 1,7$  ммоль/л, ХС ЛПВЩ  $< 1,2$  ммоль/л [8].

Усі хворі отримували базисну терапію лікування АГ, що включала інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ),  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори Са-каналів, діуретики. На початку дослідження пацієнтам були призначені стартові ефективні дози аторвастатину (від 10 до 40 мг) з подальшим титруванням [1]. Ефективність аторвастатину визначалась у досягненні цільових показників ліпідограми, а найбільша увага приділялась концентрації ХС ЛПНЩ, оскільки даний показник є більш атеро-

генною фракцією ліпідів та найінформативніший при оцінюванні ефективності лікування статинами. Динаміку зниження ХС ЛПНЩ оцінювали кожні 4 тижні. Період спостереження складав 12 тижнів. Дослідження гіполіпемічного ефекту аторвастатину проводилось залежно від генотипу, а на завершальному етапі пацієнти були поділені на чотири групи залежно від кінцевої ефективної дози: А, В, С та D. У групі А (24 пацієнти) досягли цільових показників ліпідограми на 10 мг аторвастатину, у групі В (20 пацієнтів) – на 20 мг, у групі С (10 пацієнтів) – на 40 мг та у групі D (8 пацієнтів) – на 80 мг.

Визначення С825Т поліморфізму гена GNB3 (rs5443) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів [9].

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми SPSS Statistics 21. Кількісні показники у групах не відповідали нормальному розподілу, тому для їх аналізу використовували показники медіани з інтерквартильним розмахом (25-й та 75-й процентилі). Для

порівняння цих показників використовували непараметричний метод дослідження для незалежних груп (дисперсійний аналіз ANOVA Краскела-Уолліса). Попарне порівняння груп проводили за допомогою непараметричного тесту Манна-Уїтні. Зв'язок вважали статистично значимим при  $p < 0,05$ . Відмінність частоти алелів і генотипів визначали за допомогою  $\chi^2$  критерія Пірсона. Для порівняння груп до та після проведення корекції дози аторвастатину використовували критерій знакових рангів Вілкоксона та Фрідмана для зв'язаних виборок.

#### Результати дослідження

Серед досліджуваних хворих було 35 чоловіків (56%) та 27 жінок (44%) віком  $(60,0 \pm 10,0)$  років. Вірогідної різниці між показниками концентрації ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ІА у пацієнтів жіночої та чоловічої статі не виявлено ( $p=0,876$ ;  $p=0,926$ ;  $p=0,989$ ;  $p=0,594$  та  $p=0,076$  відповідно).

Проаналізовано показники концентрації ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ІА у хворих на АГ з дисліпідемією залежно від генотипів та алелів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 (табл. 1).

**Таблиця 1**  
**Медіана (інтерквартильний розмах) показників ліпідограми залежно від С825Т поліморфізму гена  $\beta 3$ -субодиниці G-протеїну у хворих на артеріальну гіпертензію з дисліпідемією**

| Показник    | ХС,<br>ммоль/л   | ТГ,<br>ммоль/л    | ХС ЛПНЩ,<br>ммоль/л | ХС ЛПВЩ,<br>ммоль/л | ІА               |
|-------------|------------------|-------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| С/С генотип | 4,8<br>(4,4-5,4) | 2,0<br>(1,3-3,0)  | 2,7<br>(2,4-3,6)    | 0,96<br>(0,88-1,19) | 4,1<br>(2,9-5,7) |
| С/Т генотип | 5,2<br>(4,5-6,0) | 2,0<br>(1,4-2,7)  | 3,5<br>(2,7-4,1)    | 0,97<br>(0,93-1,07) | 4,2<br>(3,4-5,2) |
| Т/Т генотип | 5,7<br>(5,3-6,2) | 1,98<br>(1,6-2,3) | 3,7<br>(3,4-4,3)    | 1,12<br>(0,97-1,14) | 4,4<br>(4,3-5,3) |
| $p_1$       | 0,041            | 0,806             | 0,041               | 0,713               | 0,795            |
| С алель     | 4,8<br>(4,4-5,4) | 2,0<br>(1,3-3,2)  | 2,7<br>(2,4-3,6)    | 0,96<br>(0,88-1,19) | 4,1<br>(2,9-5,7) |
| Т алель     | 5,4<br>(4,8-6,1) | 2,0<br>(1,5-3,2)  | 3,6<br>(3,0-4,1)    | 0,98<br>(0,93-1,12) | 4,2<br>(3,5-5,2) |
| $p_2$       | 0,087            | 0,534             | 0,05                | 0,788               | 0,574            |

#### Примітки:

1.  $p_1$  – вірогідність відмінностей медіан показників ліпідограми залежно від генотипу;
2.  $p_2$  – вірогідність відмінностей медіан показників ліпідограми залежно від алеля.

У носіїв С/Т та Т/Т генотипів був вищий вміст ХС та ХС ЛПНЩ порівняно із носіями С/С генотипу, причому, гомозиготи за Т алелем мали найвищі значення даних показників.

Динаміка показників ліпідограми через 4 тижні представлена в табл. 2.

Через 4 тижні серед хворих, які отримали стартову ефективну дозу аторвастатину, спо-

стерігалось статистично вірогідне зниження вмісту ХС на 13,5%, ТГ – на 1,5%, ХС ЛПНЩ – на 25,7%, що супроводжувалося зниженням ІА на 19%. Концентрація ХС ЛПВЩ мала тенденцію до підвищення ( $p=0,12$ ).

У цілому позитивну динаміку на фоні призначення стартової ефективної дози виявлено лише у 45% пацієнтів, що робить доцільним

проаналізувати розподіл хворих на АГ із дисліпідемією за генотипами С825Т

поліморфізму гена GNB3 залежно від відповіді на лікування (табл. 3)

**Таблиця 2**  
**Медіана (інтерквартильний розмах) показників ліпідограми у хворих на артеріальну гіпертензію в динаміці лікування**

| Показник         | До прийому стартових | Після прийому стартової дози статинів | Динаміка, % | p (Вілкоксона) |
|------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------|----------------|
| ХС, ммоль/л      | 5,2 (4,6-6,0)        | 4,5 (4,1-4,9)                         | -13,5       | <0,001         |
| ТГ, ммоль/л      | 2,0 (1,5-2,5)        | 1,97 (1,4-2,3)                        | - 1,5       | 0,001          |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 3,5 (2,7-4,1)        | 2,6 (2,3-3,0)                         | - 25,7      | <0,001         |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,98 (0,9-1,1)       | 1,0 (0,9-1,2)                         | + 2         | 0,12           |
| ІА ум.од.        | 4,2 (3,4-5,3)        | 3,4 (2,8-4,1)                         | - 19        | <0,001         |

**Примітка:** p – вірогідна відмінність показників ліпідограми між групами до та після призначення стартової ефективної дози аторвастатину.

Серед хворих, що не відповіли на призначення стартової ефективної дози аторвастатину, переважають носії С/Т та Т/Т генотипів. Серед носіїв С/С генотипу, пацієнтів, що відповіли на терапію в 5 разів більше, ніж тих, що не відповіли, тоді як серед носіїв С/Т та Т/Т ге-

нотипів пацієнтів, що відповіли на терапію, було у 2 та 10 разів менше порівняно із тими, що не відповіли. Носії Т/Т генотипу майже не відповіли на призначення стартової ефективної дози (91,7%) (p<0,001 за  $\chi^2$ -критерієм).

**Таблиця 3**  
**Розподіл генотипів за С825Т поліморфізмом гена  $\beta 3$ -субодиниці G-протеїну в групах із різною відповіддю на аторвастатин**

| Групи        | Генотипи |      |     |      |     |      |
|--------------|----------|------|-----|------|-----|------|
|              | С/С      |      | С/Т |      | Т/Т |      |
|              | n        | %    | n   | %    | n   | %    |
| Не відповіли | 2        | 15,4 | 23  | 62,2 | 11  | 91,7 |
| Відповіли    | 11       | 84,6 | 14  | 37,8 | 1   | 8,3  |
| p            | <0,001   |      |     |      |     |      |

**Примітки:**

1. n – кількість пацієнтів;
2.  $\chi^2$  – критерій узгодженості Пірсона;
3. p – показник вірогідності розподілу пацієнтів за генотипами.

Пацієнтам, що не досягли цільових значень ХС ЛПНЩ, дозу препарату подвоювали кожні 4 тижні до досягнення цільових показників.

Динаміка зміни ХС ЛПНЩ залежно від генотипу і дози аторвастатину представлено в табл. 4.

**Таблиця 4**  
**Медіана показників ХС ЛПНЩ в динаміці лікування аторвастатином**

| Гено-<br>типи | Вміст ХС ЛПНЩ, ммоль/л та динаміка зниження, % |               |      |                |    |                 |      |
|---------------|------------------------------------------------|---------------|------|----------------|----|-----------------|------|
|               | До лікування                                   | Через 4 тижні |      | Через 8 тижнів |    | Через 12 тижнів |      |
| С/С           | 2,7 (2,5-3,5)                                  | 2,3 (2,1-2,5) | 14   | 2,0 (1,8-2,2)  | 26 | 2,0 (1,8-2,2)   | 26   |
| С/Т           | 3,4 (3,1-3,7)                                  | 2,7 (2,5-2,9) | 20,5 | 2,3 (2,2-2,4)  | 32 | 2,2 (2,1-2,3)   | 35   |
| Т/Т           | 3,9 (3,5-4,4)                                  | 3,1 (2,8-3,4) | 20   | 2,6 (2,5-2,7)  | 33 | 2,4 (2,3-2,6)   | 38,5 |
| p             | 0,041                                          | 0,001         |      | 0,001          |    | 0,003           |      |

**Примітка:** p – вірогідність зміни концентрації ХС ЛПНЩ в динаміці лікування залежно від С825Т поліморфізму гена  $\beta 3$ -субодиниці G-протеїну.

Носії С/С генотипу продемонстрували вірогідно коротший термін необхідний для досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ, що склав 4 – 8 тижнів, тоді як носіям С/Т та Т/Т генотипів знадобилося в середньому 12 тижнів та подвоєння дози тричі.

На наступному етапі був проведений аналіз розподілу пацієнтів за генотипами досліджуваного поліморфізму залежно від кінцевої ефективної дози аторвастатину через 12 тижнів (табл. 5)

**Таблиця 5**  
**Розподіл пацієнтів за генотипами С825Т поліморфізму гена  $\beta$ 3-субодиниці G-білка залежно від кінцевої ефективної дози**

| Генотипи | C/C |     | C/T |    | T/T |      |
|----------|-----|-----|-----|----|-----|------|
|          | n   | %   | n   | %  | n   | %    |
| Групи    |     |     |     |    |     |      |
| A (10мг) | 11  | 86  | 12  | 32 | 1   | 8,3  |
| B (20мг) | 1   | 7,7 | 13  | 35 | 6   | 50   |
| C (40мг) | 1   | 7,7 | 7   | 20 | 2   | 16,7 |
| D (80мг) | 0   | 0   | 5   | 13 | 3   | 25   |

Аналіз отриманих результатів продемонстрував статистично вірогідну різницю в розподілі пацієнтів за генотипами досліджуваного поліморфізму залежно від кінцевої ефективної дози аторвастатину через 12 тижнів ( $p=0,007$  за  $\chi^2$ -критерієм). Серед носіїв С/С генотипу 85% відповіли на 10 мг, а 15% пацієнтів потребували збільшення дози аторвастатину вдвічі. Серед

носіїв Т/Т генотипу лише 8,3% хворим було достатньо 10 мг препарату. Призначення 80 мг аторвастатину потребували лише носії С/Т та Т/Т генотипів.

На наступному етапі було проведено аналіз розподілу генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 в групах А, В, С та D (табл. 6).

**Таблиця 6**  
**Частота генотипів за С825Т поліморфізмом гена  $\beta$ 3-субодиниці G-білка у групах хворих на артеріальну гіпертензію з дисліпідемією**

| Групи    | A     |      | B     |    | C     |    | D     |      |
|----------|-------|------|-------|----|-------|----|-------|------|
|          | n     | %    | n     | %  | n     | %  | n     | %    |
| Генотипи |       |      |       |    |       |    |       |      |
| C/C      | 11    | 45,7 | 1     | 5  | 1     | 10 | 0     | 0    |
| C/T      | 12    | 50   | 13    | 65 | 7     | 70 | 5     | 62,5 |
| T/T      | 1     | 4,2  | 6     | 30 | 2     | 20 | 3     | 37,5 |
| p        | 0,010 |      | 0,045 |    | 0,004 |    | 0,480 |      |

Результатами аналізу виявлено вірогідну різницю у розподілі генотипів пацієнтів групи А, В та С ( $p=0,010$ ,  $p=0,045$  та  $p=0,004$  відповідно, за  $\chi^2$ -критерієм), проте не виявлено її у групі D ( $p=0,480$ , за  $\chi^2$ -критерієм). Аналізуючи за групами виявили, що у групі А носіїв С/С генотипу більше, а Т/Т генотипу менше, ніж у групі В, С та D. У групах В та С носіїв С/Т та Т/Т генотипів вірогідно більше, ніж носіїв С/С генотипу. У групі D не було носіїв С/С генотипу серед обстежуваних пацієнтів.

Оскільки в обстежуваних хворих були різні порушення ліпідограми (Іа, Ів та ІV типи дисліпопротеїнемій (ДЛП) за Фредеріксоном), проведений аналіз розподілу генотипів за С825Т

поліморфізмом гена GNB3 та відповіді на лікування у групах з Іа, Ів та ІV типами ДЛП (табл. 7,8)

Різниці в розподілі генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 хворих на АГ з Іа, Ів та ІV типами ДЛП не виявлено ( $p=0,725$  за  $\chi^2$ -критерієм).

Вірогідно більше пацієнтів, що відповіли зменшенням показника ХС ЛПНЩ на стартову ефективну дозу аторвастатину, мали ІV тип ДЛП порівняно із пацієнтами з Іа та Ів типами ДЛП ( $p=0,021$  за  $\chi^2$ -критерієм). Не виявлено вірогідної різниці серед пацієнтів залежно від відповіді на кінцеву ефективну дозу ( $p=0,2$  за  $\chi^2$ -критерієм).

Таблиця 7

Розподіл генотипів за С825Т поліморфізмом гена  $\beta$ 3-субодиниці G-білка залежно від типу дисліпопротеїнемії за Фредеріксоном

| Генотипи                           | C825C |    | C825T |    | T825T |    |
|------------------------------------|-------|----|-------|----|-------|----|
| Типи дисліпідемій за Фредеріксоном | n     | %  | n     | %  | n     | %  |
| IIa                                | 4     | 20 | 12    | 60 | 4     | 20 |
| IIb                                | 4     | 18 | 12    | 55 | 6     | 27 |
| IV                                 | 5     | 25 | 13    | 65 | 2     | 10 |
| p                                  | 0,725 |    |       |    |       |    |

Таблиця 8

Розподіл пацієнтів із різними типами дисліпопротеїнемій залежно від відповіді на терапію аторвастатином

|           | Стартова ефективна доза |    |     |    |    |    | Кінцева ефективна доза |    |     |    |    |    |
|-----------|-------------------------|----|-----|----|----|----|------------------------|----|-----|----|----|----|
|           | IIa                     |    | IIb |    | IV |    | IIa                    |    | IIb |    | IV |    |
|           | n                       | %  | n   | %  | n  | %  | n                      | %  | n   | %  | n  | %  |
| Не відпов | 12                      | 33 | 17  | 47 | 7  | 20 | 4                      | 50 | 4   | 50 | 0  | 0  |
| Відповіли | 8                       | 31 | 5   | 19 | 13 | 50 | 8                      | 29 | 13  | 46 | 7  | 25 |
| p         | 0,021                   |    |     |    |    |    | 0,2                    |    |     |    |    |    |

### Обговорення результатів

Результати нашого дослідження виявили у хворих на АГ асоціацію С825Т поліморфізму гена GNB3 із дисліпідемією, що підтверджено в дослідженнях інших вчених. Вчені з Кореї та Китаю виявили вищу концентрацію ХС, ХС ЛПНЩ та ТГ у носіїв Т алеля, причому в осіб з Т/Т генотипом вона була вищою порівняно з носіями С/Т генотипу [10, 11]. Проте, японські вчені не продемонстрували зв'язку С825Т поліморфізму гена GNB3 із зміною показників ліпідного обміну [12].

Результати дослідження STELLAR за участю 2431 особи з дисліпідемією показали, що цільові значення ХС ЛПНЩ при використанні 10 мг аторвастатину було досягнуто у 58,6% пацієнтів [13], тоді як за нашими результатами – у 45%.

У дослідженні Сіренка Ю. М. та ін. (2008) спостерігалось зниження вмісту ХС ЛПНЩ на фоні терапії аторвастатином з 4-го тижня і до кінця лікування складало 39% (з  $4,6 \pm 0,8$  до  $2,8 \pm 1,4$  ммоль/л). Таку закономірність прослідковано і в нашому дослідженні. Так, у кінці 4-го тижня вміст ХС ЛПНЩ знизився на 25,7%, а на кінець лікування – на 32%. Причому встановлено відмінність між носіями Т/Т, С/Т та С/С генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у гіполіпідемічній ефективності аторвастатину. Ці показники знижувались у носіїв Т/Т, С/Т та С/С генотипів на 38,5%, 35% та 26% відповідно. Слід зазначити, що не всі показники ліпідогра-

ми продемонстрували динаміку на 4-му тижні лікування та наблизились до цільових значень, що співзвучно з отриманими даними вищевказаних дослідників [14].

Дослідження розподілу генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 залежно від кінцевої ефективної дози виявило, що 86% носіям С/С генотипу достатньо 10 мг аторвастатину для досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ, а серед носіїв С/Т та Т/Т генотипів даний показник склав лише 32% та 8,3% відповідно. Гетерозиготи та гомозиготи за Т алелем потребували більших доз аторвастатину. Результати дослідження російських вчених не продемонстрували асоціації С825Т поліморфізму гена GNB3 із індивідуальною відповіддю на терапію аторвастатином [7]. Європейські вчені, вивчаючи індивідуальну чутливість до статинів у пацієнтів з гіперхолестеринемією, ефективність оцінювали за зниженням ризику виникнення інфаркту міокарда, що можливо, відбувається за рахунок окислення ХС ЛПНЩ [15]. Результати їхнього дослідження продемонстрували вищу ефективність статинів у носіїв Т алеля (С/Т та Т/Т генотипи) та протективну дію Т алеля щодо виникнення інфаркту міокарда [7], що суперечить іншим дослідженням [16, 17]. Інших досліджень із вивчення ефективності статинів залежно від С825Т поліморфізму гена GNB3 на даний час не проведено, тому GNB3 ген може



розглядатись як ген-кандидат в фармакогенетиці

# Висновки

1. Хворі на АГ з дисліпідемією носії С/Т та Т/Т генотипів мають вищий вміст ХС та ХС ЛПНЩ, ніж носії С/С генотипу.
2. Терапія аторвастатином сприяє зниженню концентрації ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ІА через 4 тижні та досягненню цільового значення ХС ЛПНЩ через 12 тижнів у хворих на АГ з дисліпідемією.
3. У носіїв С/Т та Т/Т генотипів ефективність стартової дози аторвастатину нижча порівняно з носіями С/С генотипу.

# References (список літератури)

1. Mitchenko AI, Lutaj MI. [Dyslipidemia, diagnosis, prevention and treatment. Guidelines of the Association of Cardiologists of Ukraine 2011]. *News of medicine and pharmacy*. 2011;19(391)
2. Kozyolova NA. [Combined lipidcorrecting therapy Choice of strategy and tactics]. *Cardiovasc. ter. and prof.* 2010;9(4):107-115.
3. Zoungas S, Curtis AJ, McNeil JJ, Tonkin AM. [Treatment of dyslipidemia and cardiovascular outcomes: the journey so far--is this the end for statins?]. *Clin. Pharm. and Therapeutics..* 2014;96:192-205.
4. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, [EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high risk subjects in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries]. *Europ J Cardiovasc Prev Rehab.* 2010; 7:530-40
5. Mangravite LM, Krauss RM. [Pharmacogenomics of statin response]. *Curr Opin Lipidol.* 2007 18(4):409-414.
6. Korolyova ES, Brovkin AV, Nikitin AG, Azizova OA Nosykov VV Zateyschikov DA. [Association of genetics markers with lipid and nonlipid effects of atorvastatin in patients with early chronic heart disease]. *Kreml. med., Clin. Journal.* 2010;2:42-49
7. Peters JM, Maitland-van der Zee, Anke-Hilse, Bruno HC, Diane BM, Kroon A, Leeuw A, Schiffrers P. [Effectiveness of statins in the reduction of the risk of myocardial infarction is modified by the GNB3 C825T variant]. *Pharmacogen. and Genomics.* 2008;18(7):631-636

статинів та потребує подальшого вивчення.

4. Хворі на АГ з дисліпідемією носії Т алеля (С/Т та Т/Т генотипи) потребують призначення вищих доз аторвастатину порівняно з носіями С алеля. Пацієнти з Т/Т генотипом потребують збільшення дози статинів у 2 та 4 рази порівняно із носіями С/С генотипу. Для пацієнтів із С/С генотипом призначення стартової дози аторвастатину є ефективним.
5. Гіполіпідемічна терапія стартовою дозою є ефективною у пацієнтів із ІV типом ДЛП за Фредеріксоном.

8. Mitchenko OI, Lutaj MI. [Dyslipidemia, diagnosis, prevention and treatment. Guidelines of the Association of Cardiologists of Ukraine in 2011]. *News med.and pharm.* 2011;19:391.
9. Siffert W. [G protein B3 subunit 825T allele and hypertension]. *Cur. Hypertens. Rep.* 2003;1(5):47-53.
10. Kang YB, Kang YC, Lee OK. [Human G-protein  $\beta$ 3 subunit C825T polymorphism is associated with serum total cholesterol and LDL-cholesterol levels in Koreans]. *Integr. Biosc.* 2005;9(2):95-100.
11. Wang X, Bai H, Fan P. [Analysis of the GNB3 gene 825C/T polymorphism in non-obese and obese Chinese]. *Chin. J. Med. Gen.* 2008;25(6):670-674.
12. Suwazono Y, Kobayashi E, Uetani M. [G-protein  $\beta$ 3 subunit gene variant (C825T) is unlikely to have a significant influence on serum total cholesterol level in Japanese workers]. *Clin. and Exper. Hypert.* 2006;28(1):47-56.
13. Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC, Stein EA, Gold A, Caplan RJ, Blasetto JW. Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. [Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial]. *Clin Ther.* 2004(9):1388-99.
14. Sirenko YM, Hranich VM, Sidorenko PI, Kushnir SM. [The effectiveness and safety of atorvastatin in patients with hypertension after stroke]. *Art. hypert.* 2008;(1):57-63.



15. Davignon, J. [Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins (Review)]. *Circulation*. 2004;109(23):39-43.
  16. Maree AO, Vangjeli C, Jneid H, Ryan J, Cox D., Cannon CP, Shields DC, Fitzgerald DJ. [G-protein beta3 subunit polymorphism and bleeding in the orbofiban in patients with unstable coronary syndromes-thrombolysis in myocardial infarction 16 trial]. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):934-41.
  17. Klintschar M, Stiller D, Schwaiger P, Kleiber M. [DNA polymorphisms in the tyrosine hydroxylase and GNB3 genes: association with unexpected death from acute myocardial infarction and increased heart weight]. *Forensic Science International*. 2005;153(2-3):142-14.
- (received 20.08.2015, published online 30.09.2015)**
- (отримано 20.08.2015, опубліковано 30.09.2015)**

